

S1-1 生理活性ペプチド研究の未来 (1)

ペプチドーム解析に基づく新規生理活性ペプチドの探索

南野直人

国立循環器病センター研究所 薬理部

ペプチドは、ホルモン、循環調節因子、神経伝達物質等として生体の情報伝達・制御に不可欠で、ペプチド総体 (Peptidome) を解析できれば、生命現象の理解、創薬や診断・治療法の開発に有用と期待される。特にナトリウム利尿ペプチドが治療薬、診断薬として高い評価を受けた結果、ペプチドが創薬に適用可能との認識が広まったといえるであろう。新しい生理活性ペプチドの発見は、新しい生体内情報伝達系の発見に結びつき、標的の発見から生体の効率的制御、創薬へと発展できる可能性が高い。

しかし、生理活性ペプチドの発見は困難で、計画的実施は一般に不可能である。この壁を打破したのが、ゲノム情報から得られるオーファン受容体の内在性リガンド探索である。1990年代後半から激しい競争が繰り広げられ、ノシセプチン、オレキシン、グレリンなどが次々に発見されたことは記憶に新しい。ポストゲノムの手法として *in silico* 探索法もあるが、現状では基礎情報が不足している。

私は精製してきたペプチドの大半が内在性ペプチドであった経験と、2D-LCなどの分離技術、混合状態で構造決定可能なタンデム型質量分析計を組み合わせ、1999年より組織のペプチドーム解析に着手した。しかし、同定ペプチドの大部分は細胞内タンパク質の分解ペプチドで、内在性ペプチドはごく一部であった。内分泌系細胞の培養上清のペプチドーム解析を実施していた国立がんセンターの佐々木 (2004年より国立循環器病センター薬理部) との共同研究により、ホルモン前駆体由来ペプチドが高率で同定された。機能未知のペプチド群よりC末端アミド化ペプチドなどを選択、合成し、宮崎大学の中里らとの共同研究により機能解析を進めた結果、バソプレッシン分泌を制御するNERPを発見できた。本セミナーでは、従来のペプチド探索法との比較、解析法と入手データ、ペプチド探索における可能性などについて示したい。